

(5)

Int. Cl. 2:

C 07 J 1-00

(9) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DT 23 36 434 A1

(11)

# Offenlegungsschrift 23 36 434

(21)

Aktenzeichen: P 23 36 434.3

(22)

Anmeldetag: 13. 7. 73

(43)

Offenlegungstag: 17. 4. 75

(30)

Unionspriorität:

(22) (33) (31)

—

(54)

Bezeichnung: 1,3-oxygenierte 8 $\alpha$ -Östratriene

(1)

Zusatz in: P 24 26 778.5

(71)

Anmelder: Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

(72)

Erfinder: Prezewowsky, Klaus, Dr.; Laurent, Henry, Dr.; Hofmeister, Helmut, Dr.; Wiechert, Rudolf, Prof. Dr.; Neumann, Friedmund, Dr.; Nishino, Yukishige, Dr.; 1000 Berlin

IV 4C4 DC C7 1A

ORIGINAL INSPECTED

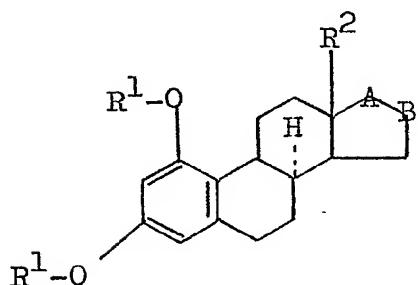
④ 4.75 509 816/936

20/80

Berlin, den 11. Juli  
1975

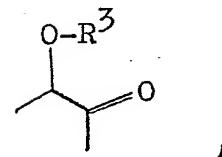
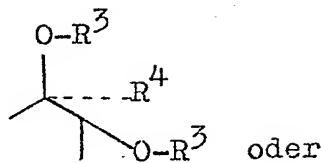
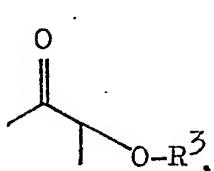
1.3-oxygenierte  $\Delta\alpha$ -Östratriene

Die vorliegende Erfindung betrifft 1,3-oxygenierte  $\Delta\alpha$ -Östra-triene der allgemeinen Formel I



(I), worin

A-B eine der Gruppierungen



in denen die -O-R<sup>3</sup>-Gruppen  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständig sein können,  
R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom, einen Acyl-, Alkyl-, Cycloalkyl-  
oder sauerstoffhaltigen gesättigten heterocyclischen  
Rest,  
R<sup>2</sup> eine Niedrigalkylgruppe,

/1. JULI 1973

 $R^4$ 

ein Wasserstoffatom oder einen substituierten oder unsubstituierten gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest bedeuten.

Als Acylreste kommen solche von physiologisch verträglichen Säuren in Frage. Bevorzugte Säuren sind organische Carbonsäuren mit 1 - 15 Kohlenstoffatomen, die der aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen, aromatisch-aliphatischen oder heterocyclischen Reihe angehören. Diese Säuren können auch gesättigt und/oder mehrbasisch und/oder in üblicher Weise substituiert sein. Als Beispiele für die Substituenten seien Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Oxo- oder Aminogruppen oder Halogenatome erwähnt.

Beispielsweise seien folgende Säuren genannt: Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Capronsäure, Önanthsäure, Caprylsäure, Pelargonsäure, Caprinsäure, Undecylsäure, Laurinsäure, Tridecylsäure, Myristinsäure, Pentadecylsäure, Trimethylessigsäure, Diäthylessigsäure, tert.-Butylessigsäure, Cyclopentylessigsäure, Cyclohexylessigsäure, Cyclohexancarbonsäure, Phenylessigsäure, Phenoxyessigsäure, Mono-, Di- und Trichloressigsäure, Aminoessigsäure, Diäthylaminoessigsäure, Piperidinoessigsäure, Morpho-

11. JULI 1973

linoessigsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Benzoësäure, Nikotinsäure, Isonikotinsäure, Furan-2-carbonsäure.

Als Alkylreste  $R^1$  oder  $R^3$  kommen vorzugsweise Niedrigalkylreste mit 1 - 5 Kohlenstoffatomen in Betracht, die in üblicher Weise substituiert oder verzweigt sein können. Als Beispiele für die Substituenten seien Halogenatome oder Niederalkoxygruppen genannt. Besonders bevorzugt sind die Methyl- oder Äthylgruppe.

Als Cycloalkylgruppen kommen beispielsweise solche mit 3 - 8 Kohlenstoffatomen in Betracht, von denen die Cyclopentylgruppe bevorzugt ist.

Als gesättigte sauerstoffhaltige heterocyclische Reste kommen solche in Frage, die sich von Heterocyclen mit mindestens einem Sauerstoffatom im Ring ableiten und die im sauerstoffatomhaltigen Ring perhydriert sind. Genannt seien der Tetrahydrofuryl- und der Tetrahydropyranylrest, von denen der Tetrahydropyranylrest bevorzugt ist.

Als Substituenten  $R^2$  kommen Niedrigalkylgruppen in Betracht,

11. JULI 1973

von denen beispielsweise die Methyl-, Äthyl-, Propyl- und Butylgruppe genannt seien. Bevorzugte Reste sind die Methyl- oder Äthylgruppe.

Als Kohlenwasserstoffreste  $R^4$  kommen Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen in Betracht, beispielsweise seien genannt der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Vinyl-, Äthinyll-, Propenyl-, Butadienyl-, Butadiinylrest. Der Rest kann auch in üblicher Weise substituiert sein, wobei als Substituenten unter anderem Halogenatome in Frage kommen. Bevorzugte Kohlenwasserstoffreste  $R^4$  sind der Äthinyll- bzw. Chloräthinyllrest.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen eine günstige dissozierte pharmakologische Wirksamkeit auf. Aufgrund der stark vaginotropen und schwach uterotropen Wirkung sind sie bevorzugt zur Behandlung von Frauen in der Postmenopause geeignet. Sie sind ferner als Zwischenprodukte für die Herstellung pharmakologisch wertvoller Steroide brauchbar.

Die Erfindung betrifft demnach auch Arzneimittel, die  $8\alpha$ -Östratriene der allgemeinen Formel I als Wirkstoff enthalten.

11. Juli 1973

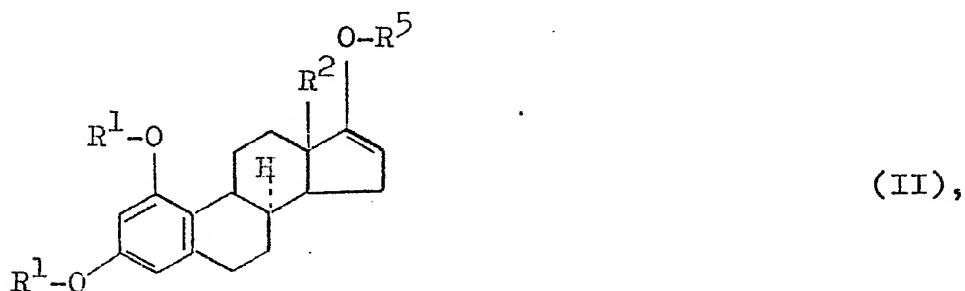
Die Herstellung der Arzneimittelspezialitäten erfolgt in üblicher Weise, indem man die Wirkstoffe mit den in der galenischen Pharmazie gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, Geschmackskorrigentien etc. in die gewünschte Applikationsform, wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen usw., überführt. Die Wirkstoffkonzentration in den so formulierten Arzneimitteln ist abhängig von der Applikationsform. So enthält eine Tablette vorzugsweise 0,01 bis 10 mg; Lösungen zur parenteralen Applikation enthalten 0,1 bis 20 mg/ml Lösung.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann sich mit der Form der Verabfolgung und der jeweiligen ausgewählten Verbindung ändern. Darüber hinaus kann sie sich nach dem jeweilig Behandelten ändern. Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in einer Konzentration verabfolgt, die wirksame Ergebnisse bewirken kann, ohne irgendwelche nachteilige oder schädliche Nebenwirkungen zu verursachen; so werden sie zum Beispiel in einer Dosishöhe verabfolgt, die im Bereich von ungefähr 0,02 mg bis ungefähr 20 mg liegt, obgleich unter Umständen Abänderungen vorgenommen werden können, so daß eine Dosishöhe von mehr als 20 mg, zum Beispiel bis zu 50 mg verwendet wird. Jedoch wird eine Dosishöhe im Bereich von unge-

11. JULI 1973

fähr 0,05 mg bis ungefähr 5 mg vorzugsweise verwendet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können dadurch hergestellt werden, daß man in an sich bekannter Weise ein Enolacylat der allgemeinen Formel II



worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und R<sup>5</sup> eine Acylgruppe darstellt, oxydiert und gegebenenfalls anschließend, je nach der gewünschten Bedeutung von A-B, isomerisiert und/oder reduziert und/oder Äther- oder Acylgruppen abspaltet und/oder freie Hydroxylgruppen verestert und/oder veräthert.

Die Oxydation der Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen R<sup>5</sup> eine der üblicherweise zum Schutz von Hydroxygruppen verwendeten Acylgruppen, bevorzugt eine Acylgruppe in der letzt-

2336434

SCHERING AG  
Patentabteilung

- 7 -

11. JULI 1973

lich gewünschten Bedeutung, wie zum Beispiel eine Acetyl-, Butyryl-, Heptanoylgruppe, bedeutet, kann mit Persäuren durchgeführt werden. Als Persäuren seien beispielsweise genannt: Perbenzoësäure, Peressigsäure, m-Chlorperbenzoësäure, Monoperphthalsäure etc. Die Oxydation kann aber auch mit Bleitemtraacylaten, wie zum Beispiel Bleitetraacetat, vorgenommen werden.

Für die Durchführung der Gegebenenfalls-Maßnahmen, denen das Produkt der Oxydation anschließend noch unterworfen werden kann, sind dem Fachmann verschiedene Verfahren bekannt, die im folgenden beschrieben werden.

Ist das Produkt der Oxydation eine  $17\beta$ -Acyloxy- $16\alpha.17\alpha$ -epoxy-Verbindung, so kann die anschließende Isomerisierung sowohl durch Umsetzung mit Säuren, wie zum Beispiel Schwefelsäure, Perchlorsäure etc., als auch durch Behandlung mit Isomerisierungskatalysatoren, wie zum Beispiel Silicagel, Alumosilicaten etc., oder durch Erhitzen über den Schmelzpunkt vorgenommen werden. Ist das Produkt der Oxydation ein 17-Keto- $16\beta$ -acylat, so kann die Isomerisierung durch starke Basen, von denen Alkalien bevorzugt werden, zum Beispiel mit Kalilauge, Sodalösung, Natronlauge, erfolgen.

509816 / 0936

11. JUNI 1973

Eine im Oxydationsprodukt enthaltene 17-Ketogruppe kann anschließend nach an sich bekannten Verfahren reduziert werden. So kann die Reduktion durch Umsetzung mit Wasserstoff in Gegenwart eines üblichen Katalysators, wie zum Beispiel Raney-Nickel, Platin, erfolgen. Außerdem kann der Wasserstoff aus Metallhydriden auf die 17-Ketogruppe übertragen werden. Als Wasserstoffdonatoren haben sich insbesonders komplexe Hydride, wie zum Beispiel Natriumhydridoborat, Lithiumhydridoaluminat, Natriumhydridotri-methoxoborat, Lithiumhydridotri-tert.-butoxoaluminat etc. bewährt.

Die Reduktion kann auch nach bekannten Methoden mit einer metallorganischen Verbindung durchgeführt werden, in der der organische Rest R<sup>4</sup> bedeutet und bei der es sich um ein Alkylmagnesiumhalogenid, wie zum Beispiel Methylmagnesiumbromid oder -jodid, ein Alkenylmagnesium- und/oder Alkenylzinkhalogenid, wie zum Beispiel Vinylmagnesiumbromid oder Allylmagnesiumbromid, ein Alkinylmagnesiumhalogenid, wie Äthinylmagnesiumbromid, Propinylmagnesiumbromid oder Propinylzinkbromid, oder ein Alkalimetallacetylid, wie Kaliumacetylid, handeln kann. Die als Reduktionsmittel verwendete metallorganische Verbindung kann auch in situ gebildet und zur Reaktion mit dem 17-Keton gebracht werden. So läßt man

509816/0936

11. JULI 1973

zum Beispiel zur Reaktion mit metallorganischen Alkinylverbindungen auf das Keton in einem geeigneten Lösungsmittel ein Alkin, Chloralkin oder Alkadiin und ein Alkalimetall, vorzugsweise in Gegenwart eines tert. Alkohols oder von Ammoniak gegebenenfalls unter erhöhtem Druck einwirken.

Eine 16-Ketogruppe kann anschließend ebenfalls nach bekannten Verfahren reduziert werden. Beispielsweise sei die Reduktion mit Metallhydriden oder aus Natrium und Alkoholen entstehendem naszierendem Wasserstoff erwähnt.

Eine im Oxydationsprodukt enthaltene Epoxygruppe kann reduziert werden. Die Reduktion kann unter anderem katalytisch, zum Beispiel mit Wasserstoff in Gegenwart von Metallkatalysatoren, wie Platin oder Palladium, oder mit Reduktionsmitteln, beispielsweise Hydridoverbindungen, wie zum Beispiel  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ , etc. erfolgen.

Freie Hydroxygruppen können anschließend verestert oder veräthert werden. Veresterte oder verätherte Hydroxygruppen können in die Hydroxygruppen überführt werden. Auch diese Verfahrensmaßnahmen erfolgen nach an sich bekannten Methoden.

11. JULI 1973

Die Acylierung in 1- und 3-Stellung erfolgt vorzugsweise mit Pyridin/Säureanhydrid bei Raumtemperatur. Zur Verätherung in 1- und 3-Stellung dienen alkylierende Verbindungen, wie vorzugsweise Diazomethan, Dialkylsulfate, weitere Verätherungsreagenzien sind beispielsweise Cycloalkylhalogenide und Dihydropyran.

Zur Veresterung der 17 $\beta$ -Hydroxygruppe in 1,3(16)-Di(Tri)-estern und beziehungsweise der 16- und/oder 17-Hydroxygruppe in 1,3-Diäthern lässt man auf das Steroid beispielsweise Säureanhydride in Gegenwart starker Säuren, wie p-Toluolsulfonsäure,  $\text{HClO}_4$ , oder Pyridin/Säureanhydrid gegebenenfalls in der Wärme einwirken. Die letztgenannten Methoden können auch benutzt werden, um freie Hydroxy-Verbindungen unmittelbar in das Tri- oder Tetraacylat zu überführen.

1,3,16-Triester und 1,3-Diäther können mit Dihydropyran in Gegenwart einer starken Säure, wie p-Toluolsulfonsäure, in die entsprechenden 16- und/oder 17-Tetrahydropyryanyläther überführt werden. Die Verätherung der 16- und/oder 17-OH-Gruppe in den erfindungsgemäßen 1,3-Diäthern mit einem Alkylrest wird vorzugsweise mit Alkylhalogeniden in flüssigem Ammoniak durchgeführt.

11. JULI 1973

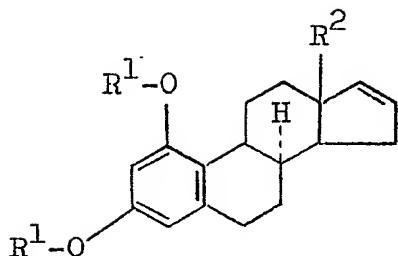
Aus 1,3-Diacyl-17-tetrahydropyranyl-Derivaten beziehungsweise 1,3,16-Triacyl-17-tetrahydropyranyl-Derivaten können durch alkalische Verseifung die OH-Gruppen freigesetzt werden.

Die Ätherspaltung wird nach an sich bekannten Methoden durchgeführt. Beispielsweise genannt seien die Spaltung mit Pyridinhydrochlorid oder Pyridin/konzentrierter Salzsäure bei erhöhter Temperatur ( $180 - 220^{\circ}\text{C}$ ) oder mit Halogenwasserstoffsäuren in Gegenwart von niederen Carbonsäuren bei Temperaturen unter  $150^{\circ}\text{C}$ , die Spaltung von Tetrahydropyranyläthern erfolgt unter milden Bedingungen durch Säurezusatz.

Im allgemeinen wird man von Enolacylaten ausgehen, in denen R<sup>1</sup> bereits in der letztlich gewünschten Bedeutung vorliegt. Zur Erhöhung der Ausbeute kann es jedoch zweckmäßig sein, von solchen Verbindungen auszugehen, bei denen die Hydroxygruppen in 1- und 3-Stellung verestert oder veräthert sind.

Die  $8\alpha$ -Östratriene der allgemeinen Formel I, die in  $16\alpha$ - und  $17\alpha$ -Stellung eine Hydroxygruppe aufweisen, lassen sich auch dadurch erhalten, daß man ein Tetraen der allgemeinen Formel III

11. JULI 1973



(III),

worin  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben, mit Osmiumtetroxid behandelt und das erhaltene Osmiat reduktiv spaltet.

Die  $8\alpha$ -Östratriene der allgemeinen Formel I, die in  $16\alpha$ - und  $17\beta$ - oder  $16\beta$ - und  $17\alpha$ -Stellung eine Hydroxygruppe aufweisen, lassen sich auch dadurch erhalten, daß man ein Tetraen der allgemeinen Formel III in das entsprechende 16,17-Epoxid überführt und anschließend den Oxiranring des erhaltenen Epoxids öffnet.

Die Umsetzung des Tetraens der Formel III mit Osmiumtetroxid und die reduktive Spaltung des Osmiats, zum Beispiel mit einer wässrigen Lösung von Mannit, Natriumhydrogensulfit oder mit Lithiumhydridoaluminat, erfolgt in an sich bekannter Weise.

11. JULI 1973

Die Umsetzung des Tetraens der Formel III zum Epoxid sowie die anschließende Öffnung des Oxiranringes werden ebenfalls nach an sich bekannten Verfahren vorgenommen. Die Herstellung des Epoxids kann zum Beispiel durch Umsetzung des Tetraens der Formel III mit Persäuren erfolgen, wobei als Persäuren zum Beispiel Perbenzoësäure, m-Chlorperbenzoësäure, Peressigsäure etc. in Frage kommen; sie kann auch durch Umsetzung des Tetraens der Formel III zum Halogenhydrin, zum Beispiel durch Reaktion mit unterbromiger Säure zum Bromhydrin, und anschließenden Ringschluß mit Alkalien, zum Beispiel Kali-lauge, erfolgen. Die Öffnung des Oxiranringes kann durch saure Hydrolyse, zum Beispiel in Gegenwart von Schwefelsäure, Perchlorsäure, oder durch Umsetzung mit Metallhydriden, wie zum Beispiel Lithiumhydridoaluminat, Natriumhydridoborat etc. erfolgen.

Die 16, 17-Dihydroxyverbindungen lassen sich gegebenenfalls durch anschließende Veresterung oder Verätherung in die letztlich gewünschten Endprodukte der Formel I überführen.

Die Ausgangsverbindungen können, wie am Beispiel von rac.-1.3.17-Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10).16-tetraen (A), von

11. Juli 1973

optisch aktivem 1.3.17-Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10).16-tetraen (B) und von 1.3-Diacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10).16-tetraen (C) beschrieben, hergestellt werden.

A: rac.-1.3.17-Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10).16-tetraen

Zu einer Suspension von 17 g Mg-Spänen in 15 ml abs. THF gibt man eine Spur Jod und 2 ml Äthylbromid und leitet nach Erwärmen auf 50°C langsam bis zum Temperaturabfall auf Raumtemperatur Vinylchlorid ein. Während des Einleitens tropft man 250 ml abs. THF zu. In diese Vinylgrignardlösung tropft man bei 20°C die Lösung von 52,4 g 6.8-Dimethoxy-tetralon in 84 ml abs. THF und 82 ml abs. Benzol langsam ein und lässt über Nacht im Kühlraum unter N<sub>2</sub> stehen. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur gibt man den Ansatz in die Mischung von 84 ml Eisessig und 350 ml Eiswasser, röhrt 30 Minuten nach, trennt die wässrige Phase ab und extrahiert mit Benzol nach. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser neutral gewaschen und getrocknet. In diese Lösung der Vinolverbindung gibt man 38 g 2-Methyl-cyclopentan-dion-(1.3) und 160 mg Kaliumhydroxid (pulv.) zu, engt auf die Hälfte ein, tropft vorsichtig 170 ml Methanol zu und erwärmt 3 Stunden unter N<sub>2</sub> zum Sieden. Man lässt auf Raumtemperatur

11. JULI 1973

abkühlen, verdünnt mit Äther und entfernt das überschüssige 2-Methylcyclopentandion-(1.3) durch Extraktion mit 10 %-iger Natronlauge. Nach Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen wird aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 66 g 1.3-Dimethoxy-8.14-seco-1.3.5(10).9(11)-östratetraen-14.17-dion; Schmelzpunkt 87/88-89°C.

Eine Lösung von 69 g 1.3-Dimethoxy-8.14-seco-1.3.5(10).9(11)-östratetraen-14.17-dion in 940 ml dest. Benzol wird mit 3 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und 20 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird mit kalter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung extrahiert, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan über Kohle erhält man 60 g rac.-1.3-Dimethoxy-1.3.5(10).8.14-östrapentaen-17-on; Schmelzpunkt 120-121°C.

0,120 mg rac.-1.3-Dimethoxy-1.3.5(10).8.14-östrapentaen-17-on in 40 ml THF werden in Gegenwart von 60 mg Palladium/  $\text{CaCO}_3$  (5 %-ig) bei Raumtemperatur unter 50 atü  $\text{H}_2$ -Druck innerhalb 17 Stunden hydriert. Danach wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 20 mg rac.-1.3-Dimethoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on; Schmelzpunkt 158/59-160°C.

11. JULI 1973

Eine Mischung von 25 g Pyridin-Hydrochlorid und 2,5 g rac.-1. $\beta$ -Dimethoxy- $\delta\alpha$ -östra-1. $\beta$ .5(10)-trien-17-on wird unter N<sub>2</sub> und Röhren 3 Stunden auf 200°C erhitzt. Nach Abkühlen, Zugebe von 120 ml Pyridin und 12 ml Essigsäureanhydrid und 1 Stunde Röhren bei Raumtemperatur wird die Lösung in Eiswasser/NaCl gegeben, 1/2 Stunde gerührt, abfiltriert und aufgearbeitet. Das Rohprodukt (2,5 g) wird durch Gradientenchromatographie (60 g SiO<sub>2</sub>; Methylenchlorid/10 % Aceton) gereinigt. Man erhält nach Umkristallisation aus Methanol 710 mg rac.-1. $\beta$ -Diacetoxy- $\delta\alpha$ -östra-1. $\beta$ .5(10)-trien-17-on; Schmelzpunkt 179 bis 180,5°C.

Eine Mischung aus 5 g rac.-1. $\beta$ -Diacetoxy- $\delta\alpha$ -östra-1. $\beta$ .5(10)-trien-17-on, 100 ml Isopropenylacetat und 14,4 g p-Toluolsulfinsäure wird 21 Stunden unter leichtem N<sub>2</sub>-Strom auf 105°C erwärmt. Nach Erhitzen auf 125°C werden langsam 50 ml Isopropenylacetat abdestilliert. Nach dem Abkühlen werden 10 ml Pyridin zugesetzt, es wird mit Methylenchlorid verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum abgedampft. Nach Chromatographie an 260 g SiO<sub>2</sub> erhält man 3 g öliges rac.-1. $\beta$ .17-Triacetoxy- $\delta\alpha$ -östra-1. $\beta$ .5(10).16-tetraen, das als Rohprodukt weiterverarbeitet wird.

11. JULI 1973

Bei Einsatz von 2-Äthyl-cyclopentan-dion-(1.3) beziehungsweise 2-Propylcyclopentan-dion-(1.3) und weiterer Aufarbeitung gemäß A werden erhalten:

rac.-1.3.17-Triacetoxy-18-methyl-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10).16-tetraen

rac.-1.3.17-Triacetoxy-18-äthyl-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10).16-tetraen.

Bei Einsatz von Isopropenylbutyrat anstelle von Isopropenylacetat in der letzten Stufe wird erhalten:

rac.-1.3-Triacetoxy-17-butyryloxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10).16-tetraen.

B: opt.-akt.-1.3.17-Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10).16-tetraen

Zu einer Suspension von 42 g 3-Hydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on in 600 ml Eisessig werden 120 g Bleitetraacetat gegeben, dann wird 3 Minuten bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsabschluß gerührt und danach der Ansatz in 600 ml Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und der Filterrückstand in Methylenechlorid aufge-

11. JULI 1973

nommen. Die Substanzlösung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das Konzentrat wird mit Methylenechlorid über 400 g Silicagel (+ 10 % Wasser) filtriert. Die substanzhaltigen Fraktionen werden vereinigt und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 7 g 8α-Östra-1.4-dien-10ß-acetoxy-3.17-dion, das als Rohprodukt weiterverarbeitet wird.

Eine Lösung von 13,0 g 8α-Östra-1.4-dien-10ß-acetoxy-3.17-dion in 235 ml Essigsäureanhydrid wird tropfenweise mit 0,7 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Substanz langsam in Lösung geht. Dann wird der Ansatz in die 10-fache Menge Eiswasser gegeben, dem 7 g Natriumcarbonat zugesetzt werden, es wird 1 Stunde gerührt und dann abfiltriert. Der gewaschene und getrocknete Rückstand wird aus Methanol/Methylenechlorid umkristallisiert. Man erhält 7 g 1.3-Diacetoxy-8α-östra-1.3.5(10)-trien-17-on vom Schmelzpunkt 208-211°C;  $[\alpha]_D^{20} = +89^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , c = 0,5).

Eine Mischung aus 5 g 1.3-Diacetoxy-8α-östra-1.3.5(10)-trien-17-on, 100 ml Isopropenylacetat und 14,4 g p-Toluolsulfonsäure wird 21 Stunden unter leichtem  $\text{N}_2$ -Strom auf 105°C erwärmt.

11.3.1973

Nach Erhitzen auf 125° C werden langsam 50 ml Isopropenylacetat abdestilliert. Nach dem Abkühlen werden 10 ml Pyridin zugesetzt, es wird mit Methylenchlorid verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum abgedampft. Nach Chromatographie an 260 SiO<sub>2</sub> erhält man 3 g 1.3.17-Triacetoxy-8α-östra-1.3.5(10).16-tetraen als Öl, das als Rohprodukt weiterverarbeitet wird.

Analog wird erhalten:

opt.-act.-1.3.17-Triacetoxy-18-methyl-8α-östra-1.3.5(10).16-tetraen.

C: opt.-akt.-1.3-Diacetoxy-8α-östra-1.3.5(10).16-tetraen

2 g 1.3-Dimethoxy-8α-östra-1.3.5(10)-trien-17-on werden zu einer Lösung von 3,4 g Tosylhydrazin in 80 ml Methanol gegeben und 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen und Auskristallisieren der Substanz wird der Niederschlag von 1.3-Dimethoxy-17-tosylhydrazone-8α-östra-1.3.5(10)-trien abgesaugt, das in 40 ml abs. Äther suspendiert wird. Die Suspension wird unter Röhren tropfenweise mit einer ätherischen Methylolithiumlösung versetzt. Nach 2 Stunden wird

11. Juli 1973

vorsichtig mit Wasser zersetzt, ausgeäthert, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Der Rückstand von 1. $\beta$ -Dimethoxy-8 $\alpha$ -östra-1. $\beta$ .5(10).16-tetraen wird mit 20 g Pyridinhydrochlorid unter N<sub>2</sub> und Röhren 3 Stunden auf 200°C erhitzt. Nach Abkühlen werden 80 ml Pyridin und 8 ml Acetanhydrid zugegeben. Es wird 1 Stunde bei Raumtemperatur unter N<sub>2</sub> gerührt, danach in Eiswasser gefällt und abfiltriert. Die Substanz wird in Methylenechlorid aufgenommen, die Lösung mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 1. $\beta$ -Diacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1. $\beta$ .5(10).16-tetraen.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden sowohl als Racemate als auch als Enantiomere erhalten. Es ist für den Fachmann offensichtlich, daß die Racemate durch Trennverfahren, wie sie allgemein für die Trennung optischer Antipoden bekannt sind, in die Enantiomeren aufgetrennt werden können. Die Erfindung schließt also Racemate und Enantiomere ein.

Beispiel 1

2 g rac.-1. $\beta$ .17-Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1. $\beta$ .5(10).16-tetraen werden

11. JULI 1973

in 70 ml Methylenechlorid unter Zugabe von 3 g Natriumsulfat sicc., 0,36 g Natriumacetat und 2,2 ml stabilisierter Peressigsäure in 2 Stunden bei Raumtemperatur epoxydiert. Die Reaktionsmischung wird bei Eistemperatur mit Wasser, Natriumcarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel abgedampft. Der verbleibende Rückstand von 1,5 g rac.-1.3.17 $\beta$ -Triacetoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -epoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien wird ohne weitere Reinigung gemäß Beispiel 2 umgesetzt.

Analog werden erhalten:

rac.-1.3.17 $\beta$ -Triacetoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -epoxy-18-methyl-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien

rac.-1.3.17-Triacetoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -epoxy-18-äthyl-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

#### Beispiel 2

500 mg rac.-1.3.17-Triacetoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -epoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien werden in 50 ml Methanol suspendiert und mit 10 ml 5n-Schwefelsäure gemischt. Nach 15-stündigem Rühren ist die Substanz in Lösung gegangen. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeengt, das Konzentrat in eiskalte gesättigte Natriumchlorid-

11. JULI 1973

lösung gegeben, der Niederschlag abfiltriert, in Essigester aufgenommen und mit Natriumchloridlösung neutral gewaschen. Nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan erhält man 175 mg rac.-1.3.16α-Trihydroxy-8α-östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

Analog werden erhalten:

rac.-1.3.16α-Trihydroxy-18-methyl-8α-östra-1.3.5(10)-trien-17-on  
rac.-1.3.16α-Trihydroxy-18-äthyl-8α-östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

Beispiel 3

150 mg rac.-1.3.16α-Trihydroxy-8α-östra-1.3.5(10)-trien-17-on werden in 20 ml Pyridin aufgenommen und mit 10 ml Essigsäure-anhydrid versetzt. Nach 5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird in Eiswasser gegeben, der Niederschlag abfiltriert und in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Umkristallisation aus Methanol ergibt 100 mg rac.-1.3.16α-Triacetoxy-8α-östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

Analog werden erhalten:

rac.-1.3.16α-Triacetoxy-18-methyl-8α-östra-1.3.5(10)-trien-17-on

11. JULI 1973

rac.-1.3.16 $\alpha$ -Triacetoxy-18-äthyl-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

Durch Einsatz von Capronsäureanhydrid beziehungsweise Önanthsäureanhydrid anstelle von Essigsäureanhydrid werden erhalten:  
rac.-1.3.16 $\alpha$ -Tris-hexanoyloxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on  
rac.-1.3.16 $\alpha$ -Tris-heptanoyloxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

Beispiel 4

500 mg rac.-1.3.17 $\beta$ -Triacetoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -epoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien werden mit 16 g Silicagel in 25 ml Methylenchlorid bei Raumtemperatur in 25 Stunden isomerisiert. Man erhält 400 mg rac.-1.3.16 $\alpha$ -Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

Beispiel 5

Zu einer Mischung von 3 g rac.-1.3.16 $\alpha$ -Trihydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on in 300 ml Essigester und 25 ml Essigsäureanhydrid werden 0,15 ml Perchlorsäure (70 %-ig) zugegeben, nach 5 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 25 ml Pyridin zugesetzt. Es wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand in Eiswasser/NaCl, gefällt, 30 Minuten gerührt, um das überschüssige Acetanhydrid zu zersetzen, und abfiltriert. Der Niederschlag wird in Äther aufgenommen, die Lösung mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

2336434

SCHERING AG

Patentabteilung

- 24 -

11. Juli 1973

Man erhält 1,5 g rac.-1.3.16 $\alpha$ -Triacetoxy-8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

Analog werden erhalten:

rac.-1.3.16 $\alpha$ -Triacetoxy-18-methyl-8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien-17-on

rac.-1.3.16 $\alpha$ -Tris-heptanoyloxy-8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

#### Beispiel 6

500 mg rac.-1.3.17 $\beta$ -Triacetoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -epoxy-8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien werden in 10 ml THF zu einer Suspension von 500 mg Lithium-tetrahydridoaluminat in 15 ml abs. THF unter Eiskühlung zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden 10 ml Eisessig vorsichtig zugegeben. Die Lösung wird mit Äther verdünnt und bei Eis-temperatur nacheinander mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung neutral gewaschen und aufgearbeitet. Man erhält ein Gemisch aus 240 mg rac.-1.3.16 $\alpha$ .17 $\beta$ -Tetrahydroxy-8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien und 60 mg rac.-1.3.16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Tetrahydroxy-8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien.

#### Beispiel 7

500 mg rac.-1.3.16 $\alpha$ -Triacetoxy-8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien-17-on werden in 10 ml THF zu einer Suspension von 500 mg Lithiumtetra-

2336434

SCHERING AG

Patentabteilung

- 25 -

11. JULI 1973

hydridoaluminat in 15 ml abs. THF unter Eiskühlung zugetropft.

Nach 1 Stunde Röhren bei Raumtemperatur werden 10 ml Eisessig vorsichtig zugegeben. Die Lösung wird mit Äther verdünnt und bei Eistemperatur nacheinander mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen und aufgearbeitet. Man erhält 300 mg rac.-1.3.16α.17β-Tetrahydroxy-8α-östra-1.3.5(10)-trien.

Analog werden erhalten:

rac.-1.3.16α.17β-Tetrahydroxy-18-methyl-8α-östra-1.3.5(10)-trien

rac.-1.3.16α.17β-Tetrahydroxy-18-äthyl-8α-östra-1.3.5(10)-trien.

#### Beispiel 8

2 g rac.-1.3.17-Triacetoxy-8α-östra-1.3.5(10).16-tetraen werden in 40 ml Eisessig und 2 ml Essigsäureanhydrid mit 5,5 g Bleitemtraacetat 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit gesättigter Natriumchloridlösung neutral gewaschen. Durch präparative Dünnschichtchromatographie werden geringe Mengen Ausgangssubstanz abgetrennt. Nach Elution mit Aceton wird mit Acetanhydrid und Pyridin nachacetyliert.

Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Methylenchlorid/

509816 / 0936

11. JULI 1973

Isopropyläther erhält man 700 mg rac.-1.3.16 $\beta$ -Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

Analog wird erhalten:

rac.-1.3.16 $\beta$ -Trihydroxy-18-methyl-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

#### Beispiel 9

500 mg rac.-1.3.16 $\beta$ -Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on werden in 10 ml THF zu einer Suspension von 500 mg Lithiumaluminiumhydrid in 15 ml THF unter Eiskühlung zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden 10 ml Eisessig vorsichtig zugegeben. Die Lösung wird mit Äther verdünnt und bei Eistemperatur nacheinander mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung neutral gewaschen. Nach Aufarbeitung erhält man 250 mg rac.-1.3.16 $\beta$ .17 $\beta$ -Tetrahydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

Analog wird erhalten:

rac.-1.3.16 $\beta$ .17 $\beta$ -Tetrahydroxy-18-methyl-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

11. JULI 1973

Beispiel 10

Zu einer Mischung von 2 g rac.-1.3.16 $\alpha$ .17 $\beta$ -Tetrahydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien in 200 ml Essigester und 15 ml Essigsäureanhydrid werden 0,1 ml 70 %-ige Perchlorsäure zugesetzt, nach 5 Minuten Rühren werden 20 ml Pyridin zugegeben. Es wird gemäß Beispiel 5 aufgearbeitet, Ausbeute 700 mg rac.-1.3.16 $\alpha$ .17 $\beta$ -Tetraacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

Beispiel 11

100 mg rac.-1.3.16 $\beta$ .17 $\beta$ -Tetrahydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien werden in 15 ml Pyridin aufgenommen und mit 7,5 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird gemäß Beispiel 3 aufgearbeitet. Ausbeute 65 mg rac.-1.3.16 $\beta$ .17 $\beta$ -Tetraacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

Beispiel 12

1 g 1.3.17-Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10).16-tetraen werden in 35 ml Methylenchlorid unter Zugabe von 1,5 g Natriumsulfat sicc., 0,2 g Natriumacetat und 1,1 ml stabilisierter Peressigsäure in 2 Stunden bei Raumtemperatur epoxydiert. Die Reaktionsmischung wird bei Eistemperatur mit Wasser, Natriumcarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

11. JULI 1973

Nach Filtration wird das Lösungsmittel abgedampft. Der verbleibende Rückstand [0,5 g opt.-akt.-1.3.17 $\beta$ -Triacetoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -epoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien] wird ohne weitere Reinigung gemäß Beispiel 13 umgesetzt.

Beispiel 13

500 mg 1.3.17 $\beta$ -Triacetoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -epoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien werden mit 15 g Silicagel in 25 ml Methylenchlorid bei Raumtemperatur in 3 Stunden isomerisiert. Man erhält 350 mg opt.-akt.-1.3.16 $\alpha$ -Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on vom Schmelzpunkt 230-237°C (Methanol/Aceton).

Beispiel 14

1g opt.-akt.-1.3.17-Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10).16-tetraen werden in 20 ml Eisessig und 1 ml Essigsäureanhydrid mit 2,7 g Bleitetraacetat 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit gesättigter Natriumchloridlösung neutral gewaschen. Durch präparative Dünnschichtchromatographie werden geringe Mengen Ausgangssubstanz abgetrennt. Nach Elution mit Aceton wird mit Acetanhydrid und Pyridin nachacetyliert. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Methy-

11. JULI 1973

lenchlorid/Isopropyläther erhält man 700 mg opt.-akt.1.3.16 $\beta$ -Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on vom Schmelzpunkt 220-224°C (Methanol/Aceton).

Beispiel 15

Aus 5,6 g Mg-Spänen und 15,7 ml Äthylbromid in 78 ml abs. THF wird eine Grignardlösung hergestellt, die in 94 ml einer gesättigten Lösung von Acetylen in abs. THF unter Eiskühlung getropft wird. Dann wird noch 1 Stunde Acetylen bei Raumtemperatur eingeleitet und anschließend eine Lösung von 1,4 g 1.3.16 $\alpha$ -Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on in 60 ml abs. THF bei Raumtemperatur zugetropft und weitere 20 Stunden unter N<sub>2</sub> bei 70°C gerührt. Danach wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung zersetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird nacheinander mit Ammoniumchloridlösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird zur Nachacetylierung in 20 ml Pyridin gelöst, mit 10 ml Essigsäure-anhydrid versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Eingießen in Eiswasser und Aufarbeitung wird das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 500 mg 1.3.16 $\alpha$ -Triacetoxy-17 $\alpha$ -äthinylo-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17 $\beta$ -ol als amorphes Pulver;  $[\alpha]_D^{20} = +23.6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

11. JULI 1973

Beispiel 16

Zu einer siedenden Suspension von 1,4 g  $K_2CO_3$  in 5 ml Aceton wird eine Lösung von 475 mg Östra-1. $\beta$ .5(10)-trien-1. $\beta$ .16 $\alpha$ .17 $\beta$ -tetrol und 0,6 ml Dimethylsulfat in 2,5 ml Aceton langsam zugegeben. Nach 4 Stunden Erhitzen zum Rückfluß wird in Eiswasser gegeben, 1 Stunde gerührt, filtriert und aufgearbeitet. Man erhält nach chromatographischer Reinigung an Silicagel 1. $\beta$ -Dimethoxy-8 $\alpha$ -östra-1. $\beta$ .5(10)-trien-16 $\alpha$ .17 $\beta$ -diol.

Beispiel 17

Zu einer Lösung von 900 mg 1. $\beta$ -Dimethoxy-8 $\alpha$ -östra-1. $\beta$ .5(10)-trien-16 $\alpha$ .17 $\beta$ -diol in 45 ml abs. Benzol werden 1.35 ml dest. Dihydropyran und 10 mg p-Toluolsulfonsäure gesetzt. Die Lösung wird 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach mit einer Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 800 mg 1. $\beta$ -Dimethoxy-16 $\alpha$ .17 $\beta$ -bis-(tetrahydropyranyloxy)-8 $\alpha$ -östra-1. $\beta$ .5(10)-trien.

Beispiel 18

Eine Lösung von 500 mg 1. $\beta$ .16 $\alpha$ -Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1. $\beta$ .5(10)-trien-17-on in 20 ml Methanol wird mit 10 ml 0,1 n Natronlauge versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur unter  $N_2$  ge-

11. JULI 1973

röhrt. Danach wird mit Essigester verdünnt, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 1.3.17ß-Trihydroxy-8α-östra-1.3.5(10)-trien-16-on.

Beispiel 19

Eine Lösung von 1,38 g 1.3-Diacetoxy-8α-östra-1.3.5(10).16-tetraen und 1,0 g Osmiumtetroxid in 15 ml Pyridin wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird unter Rühren eine Lösung von 1,8 g Natriumhydrogensulfit in 30 ml Wasser und 20 ml Pyridin zugegeben, 10 Minuten gerührt und mit Methylenechlorid extrahiert. Die Methylenchloridlösung wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 5 ml Pyridin gelöst und mit 3 ml Essigsäureanhydrid 30 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Gießen in Eiswasser, Aufarbeitung, Trocknen und Eindampfen erhält man 1.3.16α.17α-Tetraacetoxy-8α-östra-1.3.5(10)-trien.

Beispiel 20

Eine Lösung von 350 mg 1.3-Diacetoxy-8α-östra-1.3.5(10).16-tetraen in 15 ml Äther wird mit 7 ml einer 12 %-igen ätherischen Monoperphthalsäurelösung versetzt. Nach 7,5 Stunden Stehenlassen bei Raumtemperatur wird aufgearbeitet. Man erhält 1.3-Diacetoxy-16α.17α-epoxy-8α-östra-1.3.5(10)-trien, das als

11. JULI 1973

Rohprodukt mit 30 ml Eisessig 2 - 3 Stunden zum Sieden erhitzt wird. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand zur Verestierung mit 2 ml Pyridin und 2 ml Essigsäureanhydrid 1,5 Stunden auf dem Dampfbad unter N<sub>2</sub> erhitzt. Nach Geben in Eiswasser wird in Methylenechlorid aufgenommen und aufgearbeitet. Man erhält nach chromatographischer Reinigung an SiO<sub>2</sub> 1.3.16β.17α-Tetraacetoxy-8α-östra-1.3.5(10)-trien.

Beispiel 21

Eine Suspension aus 330 mg 1.3-Diacetoxy-8α-östra-1.3.5(10).16-tetraen, 10 ml abs. Dimethylsulfoxid und 0,6 ml Wasser wird bei etwa 12°C portionsweise mit 280 mg N-Bromsuccinimid versetzt. Nach 30 Minuten wird aufgearbeitet und der Rückstand mit 10 ml 3 %-iger methanolischer Kalilauge eine Stunde auf dem Dampfbad erhitzt. Danach wird mit Eisessig neutralisiert, eingedampft und aufgearbeitet. Man erhält so 1.3-Diacetoxy-16β.17β-epoxy-8α-östra-1.3.5(10)-trien, das mit 5 ml Eisessig 3 Stunden zum Sieden erhitzt wird. Dann wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand unter N<sub>2</sub> in 3 ml Pyridin mit 3 ml Essigsäureanhydrid 1,5 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt, in Eiswasser gegeben und aufgearbeitet.

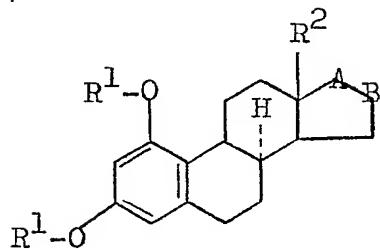
11. Juli 1973

Man erhält nach chromatographischer Trennung 1.3.16 $\alpha$ .17 $\beta$ -Tetracetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien und 1.3.16 $\beta$ .17 $\alpha$ -Tetraacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

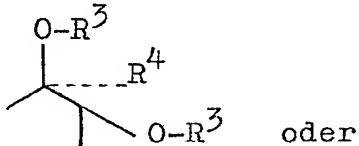
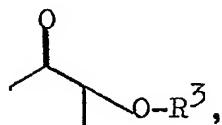
Beispiel 22

Zu einer Lösung von 0,95 g 8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien-1.3.16 $\alpha$ .17 $\beta$ -tetrol in 30 ml Äthanol werden 1,25 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 1,4 ml Cyclopentylbromid zugesetzt. Die Suspension wird 5 Stunden unter Röhren und N<sub>2</sub> zum Sieden erhitzt, nach Abkühlen in Eiswasser gegeben und filtriert. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen, die organische Phase neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält nach chromatographischer Reinigung 0,35 g 1.3-Bis-cyclopentyloxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-16 $\alpha$ .17 $\beta$ -diol.

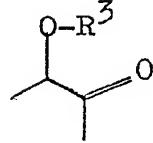
11. JULI 1973

Patentansprüche1. 1,3-oxygenierte  $\delta\alpha$ -Östratriene der allgemeinen Formel I

(I), worin

A-B eine der Gruppierungen

oder



,

in denen die  $-O-R^3$ -Gruppen  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständig sein können,

$R^1, R^3$  ein Wasserstoffatom, einen Acyl-, Alkyl-, Cycloalkyl- oder sauerstoffhaltigen gesättigten heterocyclischen Rest,

$R^2$  eine Niedrigalkylgruppe,

$R^4$  ein Wasserstoffatom oder einen substituierten oder unsubstituierten gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest

bedeuten.

509816 / 0936

11. JULI 1973

2. 1.3.16 $\alpha$ -Trihydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

3. 1.3.16 $\alpha$ -Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

4. 8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien-1.3.16 $\alpha$ .17 $\beta$ -tetrol.

5. 8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien-1.3.16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -tetrol.

6. 1.3.16 $\beta$ -Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

7. 8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien-1.3.16 $\beta$ .17 $\beta$ -tetrol.

8. 1.3.16 $\alpha$ .17 $\beta$ -Tetraacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

9. 1.3.16 $\beta$ .17 $\beta$ -Tetraacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

10. 1.3.16 $\alpha$ -Triacetoxy-17 $\alpha$ -äthinyl-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17 $\beta$ -ol.

11. 1.3-Dimethoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-16 $\alpha$ .17 $\beta$ -diol.

12. 1.3-Dimethoxy-16 $\alpha$ .17 $\beta$ -bis-(tetrahydropyranyloxy)-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

11. JULI 1973

13. 1.3.17 $\beta$ -Trihydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-16-on.

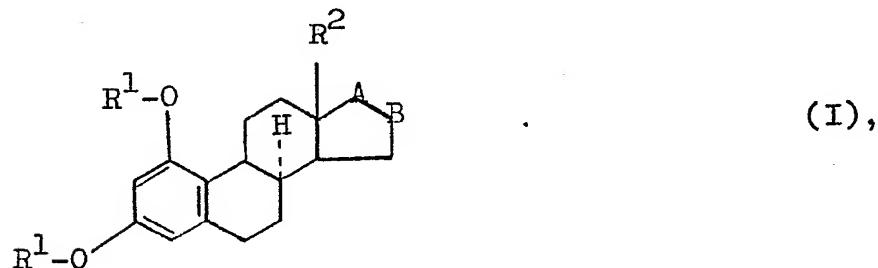
14. 1.3.16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Tetraacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

15. 1.3-Diacetoxy-16 $\beta$ .17 $\beta$ -epoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

16. 1.3-Bis-cyclopentyloxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-16 $\alpha$ .17 $\beta$ -diol.

17. Arzneimittel auf Basis einer Verbindung gemäß Anspruch 1 - 16.

18. Verfahren zur Herstellung von 8 $\alpha$ -Östratrienen der allgemeinen Formel I

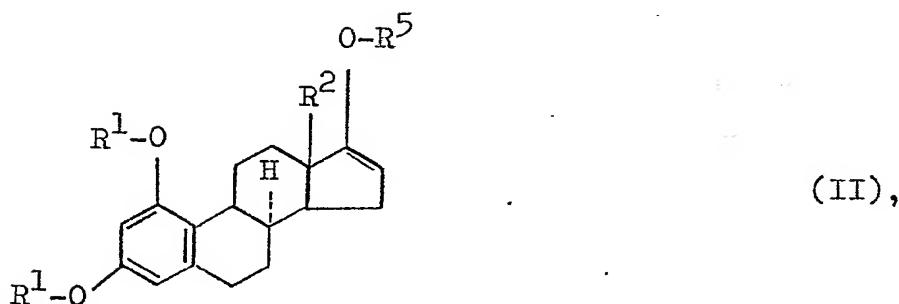


(I),

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und A-B die oben angegebene Bedeutung haben,  
dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

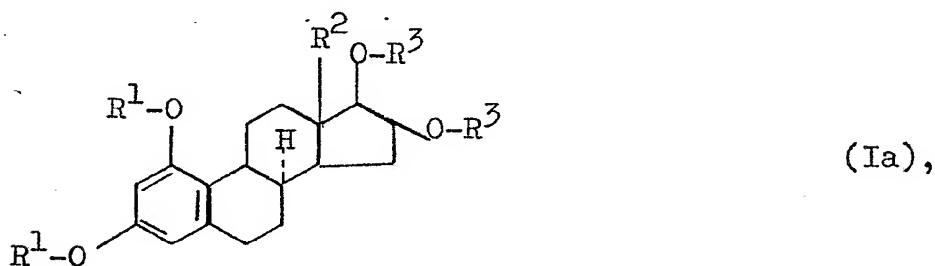
11. JULI 1973

ein Enolacylat der allgemeinen Formel II



worin  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben und  $R^5$  eine Acylgruppe darstellt, oxydiert und gegebenenfalls anschließend, je nach der gewünschten Bedeutung von  $R^1$  und  $A \diagdown B$  isomerisiert und/oder reduziert und/oder Äther- oder Acylgruppen abspaltet und/oder freie Hydroxylgruppen verestert und/oder veräthert.

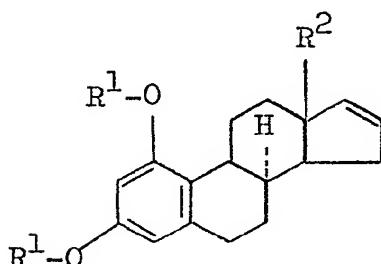
19. Verfahren zur Herstellung von  $8\alpha$ -Östratrienen der allgemeinen Formel Ia



509816/0936

11. JULI 1973

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und die -O-R<sup>3</sup>-Gruppen α- oder β-ständig sein können, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise ein Tetraen der allgemeinen Formel III



(III),

worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

- a) mit Osmiumtetroxid behandelt und anschließend das erhaltene Osmat reduktiv spaltet oder
- b) epoxydiert und anschließend den Oxiranring öffnet

und gegebenenfalls anschließend, je nach der gewünschten Bedeutung von R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> Äther- oder Acylgruppen abspaltet und/oder freie Hydroxylgruppen verestert und/oder veräthert.

509816 / 0936